

## 269ème Atelier International de l'ENMC (9 décembre- 11 décembre 2022)

### Essais cliniques en DMD : dix ans après, qu'avons-nous appris ? Comment pouvons-nous optimiser la conception des futurs essais ?

**Lieu :** Hoofddorp, Pays-Bas, avec la participation virtuelle de quelques participants

**Titre :** 269ème atelier international de l'ENMC sur : Les essais cliniques dans la DMD : dix ans après, qu'avons-nous appris ? Comment pouvons-nous optimiser la conception des futurs essais ?

**Date:** 9-11 décembre 2022

**Organisateurs:** Prof N. Goemans (Belgique), Prof C. McDonald (US), Prof. E. Mercuri (Italie) et Prof F. Muntoni (Royaume-Uni)

#### **Traductions de ce rapport par:**

Français: Gérald Perret

Italien : Paolo Bettica

Néerlandais : Karin Naarding

**Participants :** Francesco Muntoni (Royaume-Uni); Nathalie Goemans (Belgique); Craig McDonald (États-Unis, via un lien web); Eugenio Mercuri (Italie); Jean-Yves Hogrel (France); Michela Guglieri (Royaume-Uni); Laurent Servais (Royaume-Uni); Tina Duong (États-Unis); Suzanne Hendrix (États-Unis); Erik Henricson (États-Unis); Terina Martinez (États-Unis); James Signorovitch (États-Unis); Susan Ward (États-Unis); Elizabeth Vroom (Pays-Bas); Patricia Furlong (États-Unis); Mindy Leffler (États-Unis); Matthew Klein (États-Unis, via un lien web); Michael Binks (États-Unis); Paolo Bettica (Italie); Ana Ferreiro (France); Karin Naarding (Pays-Bas); Georgia Stimpson (Royaume-Uni); Erik Niks (Pays-Bas); Frank Van leperen (Pays-Bas).

Le 269ème atelier de l'ENMC s'est tenu du 9 au 11 décembre 2022 et a réuni 24 représentants d'associations de patients, de groupes de plaidoyer, de l'industrie et d'experts neuromusculaires et cliniques de 5 pays européens et des États-Unis.

Cet atelier a été organisé pour discuter des expériences des participants en matière d'essais cliniques sur la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD) au cours de la dernière décennie, à la fois ceux qui n'ont pas atteint les critères d'évaluation cliniques attendus et les succès récents. L'atelier n'a pas examiné les aspects liés aux essais échoués en raison de problèmes toxicologiques, mais s'est concentré sur les leçons à tirer dans la conception des essais cliniques, le recrutement des patients et la mise en œuvre des essais afin d'atténuer les risques pour les futures études et d'améliorer le taux de réussite des essais cliniques pour les patients atteints de DMD.

La première partie de l'atelier était axée sur l'amélioration de la compréhension de la variabilité des paramètres de progression de la maladie dans la DMD. Cette combinaison de trajectoires entraîne une variabilité élevée dans les essais cliniques. Les sociétés pharmaceutiques ont cherché à réduire la variabilité en utilisant des critères d'inclusion et d'exclusion stricts pour recruter des patients qui sont dans une phase de maladie plus prévisible : déclinant lentement mais toujours capable de marcher. Au cours des dernières années, les modèles pronostiques se sont révélés importants pour tenir compte de la variabilité dans les essais de 48 semaines, ce qui a également permis aux chercheurs de comparer le

niveau de progression de la maladie chez les patients impliqués dans plusieurs études contrôlées par placebo aux niveaux de progression observés dans plusieurs cohortes de données en vie réelles (RWD). C'est ainsi que, dans les essais récents, un nombre limité et similaire de patients du groupe placebo et du groupe traité ont perdu leur mobilité, de sorte que la plupart des patients ont pu contribuer au critère d'évaluation principal de l'étude sur la mobilité.

De plus, en considérant une combinaison de mesures fonctionnelles, l'utilisation de stéroïdes, la taille, le poids et l'IMC au départ, il est possible d'expliquer jusqu'à 40% de la variabilité des niveaux de progression de la maladie à un an. La compréhension de ces facteurs pronostiques peut guider la conception des essais cliniques et peut également augmenter la puissance statistique lorsqu'elle est appliquée à l'analyse des résultats des essais.

Une autre partie de la discussion a porté sur le rôle des données en vie réelles (RWD) dans les essais cliniques sur la DMD. Les données des modèles RWD peuvent ajouter de la valeur de différentes manières, par exemple en prédisant les résultats probables de l'essai au moyen de simulations ou en collectant et en stockant systématiquement des données pour mieux comprendre l'efficacité à long terme des médicaments. La RWD de haute qualité, si elle est organisée de manière appropriée et également idéalement qualifiée, pourrait aussi être utilisée pour enrichir le volet placebo des essais randomisés contrôlés (ERC).

Les représentants des promoteurs ont discuté de leurs expériences et des obstacles rencontrés dans l'exécution des essais cliniques. Un point important qui a été soulevé concerne le fait que les autorités réglementaires exigent souvent que, pour qu'un essai clinique soit considéré comme réussi, il doit non seulement atteindre son critère d'évaluation principal, mais aussi les divers critères d'évaluation secondaires. Bien que la cohérence entre les critères d'évaluation primaires et secondaires renforce les preuves de l'efficacité d'un médicament, comme différents paramètres peuvent suivre des trajectoires différentes, il se peut que tous les paramètres ne répondent pas aussi bien au traitement. On craint que la discordance potentielle des résultats des objectifs primaires et secondaires ne s'avère un problème dans les essais futurs. Les paramètres (endpoints) composites ont été discutés comme une solution potentielle à ce problème, qui sera étudiée plus en détail.

Une session a été consacrée à la définition de la différence clinique minimale et aux différentes méthodologies recommandées pour la détecter. Au cours de cette séance, on a insisté sur le fait qu'une approche centrée sur l'expérience du patient est toujours préférable. La discussion a également porté sur le changement minimum détectable qui peut être observé pour plusieurs paramètres et sur la façon de prendre en compte ces différentes mesures.

Une séance intéressante a été consacrée à de nouveaux concepts de mesure de la progression de la maladie.

Des experts d'un autre domaine de la médecine (la maladie d'Alzheimer) ont fait part de leur expérience en utilisant le concept de « gain de temps », dans lequel les changements dans la progression de la maladie sont transformés en gains de temps pour une période de traitement donnée. De cette façon, la véritable progression de la maladie peut être mesurée par rapport au temps en tant que référence standard, ce qui constitue des concepts plus facilement interprétables par les régulateurs, les payeurs et les patients.

Des présentations plus spécifiques sur la DMD axées sur la mesure de la progression de la maladie et du délai jusqu'aux événements à l'aide de paramètres cliniques facilement disponibles, tels que l'impact du temps nécessaire pour se lever du sol et sur la perte ultérieure de la marche. Ces informations peuvent être utilisées pour préparer un score pronostique de la progression de la maladie qui pourrait être utilisé comme critère d'évaluation dans les essais cliniques.

De nouvelles mesures de résultats ont également été discutées, allant de la validité et de la fiabilité de la vidéo d'évaluation Duchenne, afin de fournir des informations supplémentaires sur la qualité de l'exécution des différents mouvements, qui ne sont pas capturées par le système d'échelle actuel; et le succès récent de la qualification de la vitesse maximale (à l'aide d'accéléromètres) comme endpoints pour les essais cliniques.

Les membres des groupes de plaidoyer et les parents d'enfants atteints de DMD ont souligné l'impact sur la vie des essais cliniques, en particulier lorsque des visites fréquentes dans les centres de traitement sont nécessaires. Dans certaines circonstances, cela peut conduire à priver de leurs droits l'implication des centres de soins locaux, avec une certaine confusion des responsabilités entre l'équipe de soins cliniques et celle du centre où est mené l'essai. La recommandation des groupes de plaidoyer est d'avoir un document clair sur le cheminement des soins dès le début de l'essai clinique. Des préoccupations concernant des stratégies de recrutement potentiellement biaisées ont également été exprimées, suivies de recommandations concernant des procédures opérationnelles standardisées de recrutement robustes.

Une préoccupation fortement exprimée concerne la durée des études contrôlées par placebo, dans lesquelles les garçons atteints de DMD pourraient être randomisés avec un traitement placebo pendant 12, 18 ou même 24 mois. En outre, le nombre de biopsies musculaires requises des enfants dans les essais, en particulier au départ et y compris dans les bras placebo, a suscité des inquiétudes.

Il y a eu d'autres discussions sur les stratégies qui pourraient garantir que les enfants dont l'état se détériore rapidement puissent passer du groupe placebo au groupe de traitement, une stratégie appelée protocole de sauvetage. Des stratégies similaires sont utilisées dans d'autres maladies, mais elles dépendent de l'objectivité de la mesure des résultats de l'essai. La détérioration de l'IRM musculaire a été suggérée comme mesure objective potentielle, et cela nécessitera une discussion plus approfondie. En ce qui concerne la nécessité d'avoir une biopsie musculaire de base, qui est généralement requise dans les essais cliniques de restauration de la dystrophine, les participants ont suggéré qu'il serait très utile que les données de biopsie musculaire précédemment recueillies à partir de plusieurs essais puissent être rassemblées et analysées. Ces données sur la proportion d'enfants dont le taux initial de dystrophine est inférieur à la limite inférieure de détection pourraient ensuite être présentées aux organismes de réglementation.

Enfin, plusieurs chercheurs ont soulevé des préoccupations concernant des problèmes opérationnels liés à l'acquisition de données d'essais cliniques. En particulier, il a été estimé que le stockage des données n'est pas toujours aligné de manière optimale sur la réalité de la saisie des données sur le terrain, ce qui entraîne des erreurs dans la communication des données et en conséquence des travaux supplémentaires de vérification des incohérences individuelles.

En tant que livrables spécifiques de cet atelier, les participants ont convenu de faire avancer les discussions sur un certain nombre de points qui bénéficieraient d'un alignement plus poussé entre les différents centres universitaires et gestionnaires de registres (par exemple, les mesures des résultats

rapportés par les patients, qui ne sont pas systématiquement utilisées dans la plupart des initiatives de RWD), et sur la façon d'impliquer les agences réglementaires pour obtenir des conseils sur les sujets spécifiques qui ont été priorisés au cours de la discussion. Ces efforts seront poursuivis dans le courant de l'année 2023.

Un rapport complet de la conférence est actuellement en préparation et sera publié dans Neuromuscular Disorders.